

Novel benzothiazinecarboxamides having antiarthritic activity

Patent number: DE3407505
Publication date: 1985-09-05
Inventor: UHLENDORF JOACHIM DIPL CHEM DR (DE); LEYCK
SIGURD DIPL BIOL DR (DE)
Applicant: NATTERMANN A & CIE (DE)
Classification:
- **International:** C07D279/02; C07D417/12; A61K31/54
- **European:** C07D417/12
Application number: DE19843407505 19840301
Priority number(s): DE19843407505 19840301

Report a data error here

Abstract of DE3407505

The present invention relates to novel benzothiazinecarboxamides of the general formula I and to their pharmaceutically tolerable salts, a process for their preparation and pharmaceutical preparations containing them.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3407 505 A 1**

⑤1 Int. Cl. 4:
C 07 D 279/02
C 07 D 417/12
A 61 K 31/54

⑳ Aktenzeichen: P 34 07 505.4
㉔ Anmeldetag: 1. 3. 84
㉕ Offenlegungstag: 5. 9. 85

DE 3407 505 A 1

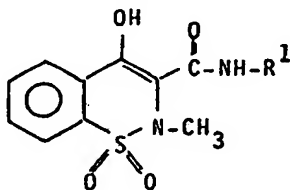
㉚ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉛ Erfinder:
Uhlendorf, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5042 Erftstadt,
DE; Leyck, Sigurd, Dipl.-Biol. Dr., 5024 Pulheim, DE

Behördenamt

⑤4 **Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit antiarthritischer Wirksamkeit**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzothiazincarbonsäureamide der allgemeinen Formel I



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

DE 3407 505 A 1

01.05.84

3407505

1

5

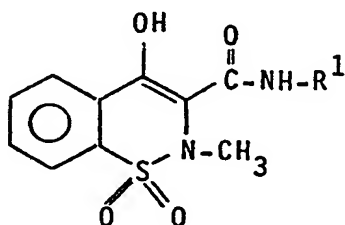
10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit
antiarthritischer Wirksamkeit

20 Patentansprüche

1. Benzothiazin-carbonsäureamide der Formel I

25



I

30 worin

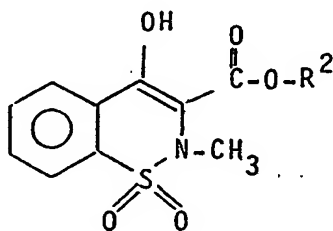
R¹ einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder
teilhydrierten, gegebenenfalls mit einem 5- oder
6-gliedrigen Ring anellierten Heterocyclyl-,
35 Heterocyclylalkyl-, Heterocyclylarylrest mit 1-3
Heteroatomen der Elemente Stickstoff und

Schwefel bedeutet, der gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Mercapto, C₁₋₃-Alkylthio, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkylthio, C₃₋₆-Cycloalkyl substituiert ist, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, ausgenommen von der Erfindung sind Verbindungen, bei denen R¹ 2-Pyridyl, 2-Thiazolyl oder 2-Pyrazolyl bedeutet.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R¹ 2-(2-Thiazoliny), 2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl), 2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl), 2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl), 2-(5-Chlor-thiazolyl), 2-Picolyl, 3-Picolyl, 4-(1-Imidazolyl)-phenyl, 5-(3-Methyl-isothiazolyl), 2-(1-Methyl-4-hydroxyimidazolyl), 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 3-(4-Hydroxychinolyl), 3-(Dihydro-1-methyl-4-oxobenzo[b]pyridyl) bedeutet.

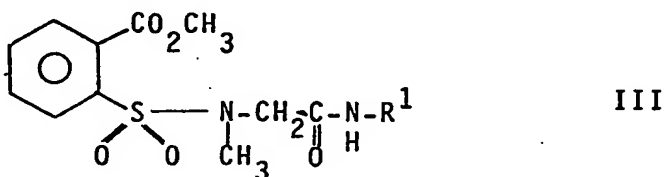
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Benzothiazincarbonsäureester der Formel II,



II

1 worin R^2 eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, mit
 einem Amin der Formel R^1-NH_2 , wobei R^1 die in Formel I
 angegebene Bedeutung in einem geeigneten Lösungsmittel
 5 wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen von 110-150°C,
 vorzugsweise 120-140°C umgesetzt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
 gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,
 10 daß man Sulfonamidester der Formel III



15 in einem geeigneten protischen oder aprotischen
 Lösungsmittel wie Methanol, Dioxan, Tetrahydrofuron,
 Dimethylformamid bei 60-120°C in Gegenwart geeigneter
 20 Basen wie Alkalihydride, -amide oder -alkoholate cycli-
 siert.

5. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß
 sie eine Verbindung der Formel I oder deren pharmazeu-
 25 tisch verträgliches Salz gemäß den Ansprüchen 1 und 2
 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen
 Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

30

35

1
4

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

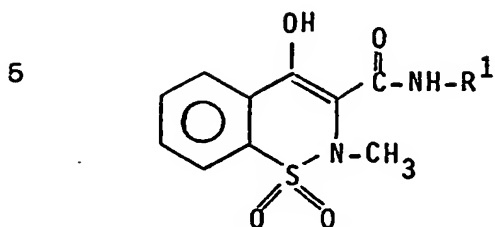
15 Titel: Neue Benzothiazin-carbonsäureamide mit
antiarthritischer Wirksamkeit

20 Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzothiazin-carbonsäureamide und deren physiologisch verträgliche Additionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ihre Verwendung
25 bei der Prophylaxe und Therapie rheumatischer Erkrankungen, besonders bei Arthrose.

3-Carbamoyl-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide mit einem heterocyclischen Substituenten am Amid-Stickstoff wurden zum
30 erstenmal im US-Patent 3,591,584 beschrieben. Da die Substanzen gute antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften zeigen, werden einige in der Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verwendet, obwohl sie die Nachteile aller bekannten nichtsteroidalen Thera-
35 peutika wie Magenunverträglichkeit mit Ulcusbildung oder gastrointestinalen Irritationen aufweisen.

1 Es wurde nun gefunden, daß Benzothiazincarbasäureamide der
Formel I



10 worin

R¹ einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder teil-
hydrierten, gegebenenfalls mit einem 5- oder 6-glied-
rigen Ring anellierten Heterocyclyl-, Heterocyclyl-
15 alkyl-, Heterocyclylarylrest mit 1-3 Heteroatomen der
Elemente Stickstoff und Schwefel bedeutet, der gege-
benenfalls durch Halogen, Hydroxy, Oxo, C₁₋₃-Alkyl,
C₁₋₃-Alkoxy, Mercapto, C₁₋₃-Alkylthio, C₁₋₃-Alkoxy-
carbonyl, Alkoxycarbonylalkylthio, C₃₋₆-Cycloalkyl
20 substituiert ist und deren pharmazeutisch verträgliche
Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften
aufweisen.

25 Ausgenommen von der Erfindung sind Verbindungen der Formel
I, bei denen R¹ 2-Pyridyl, 2-Thiazolyl oder 3-Pyrazolyl
bedeutet.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen R¹
2-(2-Thiazoliny), 2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl), 2-(4,5-
30 Tetramethylen-thiazolyl), 2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl),
2-(5-Chlor-thiazolyl), 2-Picolyl, 3-Picolyl, 4-(1-Imidazo-
lyl)-phenyl, 5-(3-Methyl-isothiazolyl), 2-(1-Methyl-4-
hydroxy-imidazolyl), 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(5-Cyclo-
propyl-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazol-
35 yl), 2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 2-(5-Ethoxycar-
bonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl), 3-(4-Hydroxychinolyl),

36
1 3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo[b]pyridyl), bedeutet.

In der Erfindung enthalten sind auch pharmazeutisch verwendbare Additionssalze von Verbindungen der Formel I.

5 Die Hydroxylgruppe des Benzothiazins besitzt als Enol saure Eigenschaften und kann mit Basen pharmazeutisch verträgliche Salze bilden. Dazu können anorganische und organische Basen Verwendung finden, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Lithium- und Calciumhydroxid bzw. Triethanolamin,
10 Triethylamin, Diethylamin.

Verbindungen der Formel I, die einen basischen Heterocyc-
lus enthalten, können pharmazeutisch verwendbare Säure-
additionssalze ergeben. Diese werden beispielsweise mit
15 starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigte Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren,
20 z.B. Weinsäure oder Citronensäure, oder mit Sulfonsäuren, wie Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure gebildet.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:

N-[2-(2-Thiazoliny)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

30 N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazoly)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazoly)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
35

A7

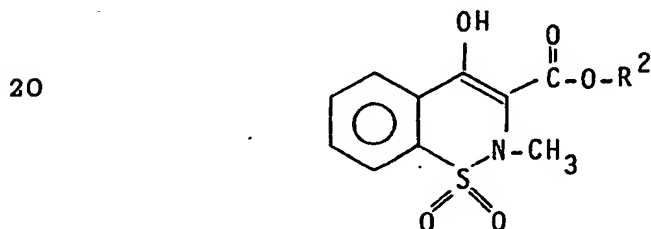
- 1 N-[2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 5 N-[2-(5-Chlor-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- N-(2-Picolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 10 N-(3-Picolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- N-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 15 N-[5-(3-Methyl-isothiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- N-[2-(4-Hydroxy-1-methyl-imidazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 20 N-[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- N-[2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 25 N-[2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 30 N-[2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
- 35 N-[2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

1 N-[3-(4-Hydroxy-chinoly1)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

5 N-[3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo[b]pyridyl)-4-hydroxy-2-
methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakolo-
gische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine
ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung, die sich durch
10 Reduktion des durch Carragenin erzeugten Pfotenödems und
im Adjuvans-Arthritis-Modell nachweisen läßt. Sie eignen
sich daher besonders zur Therapie von rheumatischen Krank-
heiten, wie z.B. Arthrosen.

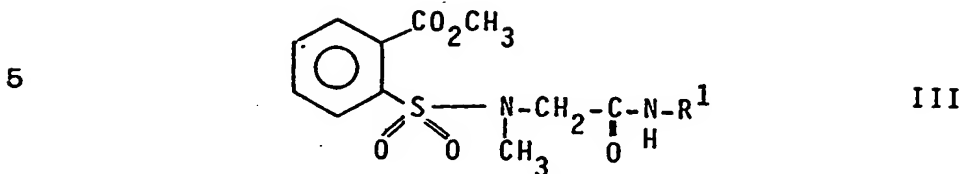
15 Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt
unter an sich bekannten Bedingungen. Beim Verfahren 1 wird
ein Benzothiazin-carbonsäureester der Formel II,



II

25 worin R^2 eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, mit einem
Amin der Formel R^1-NH_2 umgesetzt, wobei R^1 die in Formel I
angegebene Bedeutung besitzt. Die Aminolyse des Esters
wird am vorteilhaftesten bei der Siedetemperatur des
Lösungsmittels durchgeführt, wobei der entstehende Alkohol
30 azeotrop oder durch Verwendung eines Molekularsiebs ent-
fernt wird. Bevorzugte Lösungsmittel für die Reaktion sind
Xylol und Toluol bei Temperaturen von 110-150°C, vorzugs-
weise 120-140°C.

- 1 Das Verfahren 2 geht von Sulfonamidestern der allgemeinen
Formel III aus,



- 10 die unter Basenkatalyse zu den 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden cyclisiert werden.
Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel bei Temperaturen
von 60-120°C durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich
protische und aprotische, beispielsweise Methanol, Dioxan,
15 Tetrahydrofuran, Dimethylformamid. Als Basen kommen Alka-
lihydride, -amide, oder -alkoholate in Betracht.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeuti-
sche Präparate, welche Verbindungen der Formel I enthal-
20 ten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten
handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder
rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die
pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem
üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial ent-
25 halten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zube-
reitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die
auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B.
Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate,
Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Bei oraler Appli-
30 kation liegt die Dosierung der Verbindungen üblicherweise
zwischen 10 - 1000 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 30 -
300 mg und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis
dreimal täglich, verabreicht werden.

A10

3407505

1 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird
durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angege-
benen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelz-
punktbestimmungsapparat gemessen und sind mit °C angegeben
5 und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät
Perkin Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät
Varian MAT-311-A (70 eV) aufgenommen.

10

15

20

25

30

35

8/11

Beispiel 1

1

N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

5

Eine Lösung von 2,7 g 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 1,4 g 2-Amino-4,5-trimethylen-thiazol in 160 ml Xylol wird unter Rückfluß erhitzt, wobei langsam Xylol abdestilliert. Die Lösungsmittelmenge wird dabei durch kontinuierliches Zutropfen konstant gehalten. Nach ca. 15 Stunden wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die mit Chloroform eluierte Hauptfraktion ergibt mit Ether verrieben 1,9 g hellgelbe Kristalle von N-[2-(4,5-Trimethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 246-247°C.

10

15

IR (KBr): 1634 cm⁻¹

MS: M⁺ 377

20

Beispiel 2

N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

25

Ein Gemisch aus 2,7 g 4-Hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carbonsäure-methylester-1,1-dioxid und 1,54 g 2-Amino-4,5-tetramethylen-thiazol und 150 ml Xylol wird unter Rühren 11 Stunden auf Siedetemperatur gehalten unter gleichzeitigem Abdestillieren des Lösungsmittels. Die Lösung wird unter Rühren abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und mit Methanol und Ether gewaschen. Man erhält 1,1 g gelbe Kristalle von N-[2-(4,5-Tetramethylen-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 252-254°C.

30

35

IR (KBr): 1633 cm⁻¹

MS: M⁺ 391

/12

1 Beispiel 3

N-[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

6

Zu 1,85 g 2-Methoxycarbonyl-phenylsulfonyl-N-2-(1,3,4-thiadiazolyl)-sarkosinamid in 50 ml Tetrahydrofuran werden 0,24 g Natriumhydrid gegeben und 54 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die Wasserphase wird abgetrennt, mit 2-normaler Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und liefert 564 mg Rückstand, der aus

10 Methylenchlorid/Cyclohexan umkristallisiert wird. Man erhält 260 mg von N-[2-(1,3,4-Thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid vom Schmelzpunkt 229-231°C.

15 IR (KBr): 1631 cm⁻¹20 MS: M⁺ 338Beispiel 4

25 Nach der Methodik der Beispiele 1 bis 3 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

N-[2-(2-Thiazoliny)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 310-312°C

30 N-[2-(4-Ethoxycarbonyl-thiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 263-264°C

35 N-[2-(5-Chlorthiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 235-236°C

16/13

- 1 N-[2-(5-Mercapto-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 276-278°C
- 5 N-[2-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-
methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
Fp. 280°C (Zers.)
- 10 N-[2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-hydroxy-2-
methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
Fp. 212-214°C
- 15 N-[2-(5-Ethoxycarbonylethylthio-1,3,4-thiadiazolyl)]-4-
hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-
dioxid Fp. 232-231°C
- N-[5-(3-Methyl-isothiazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 257-258°C
- 20 N-(2-Picolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-
carboxamid-1,1-dioxid Fp. 196-199°C
- N-(3-Picolyl)-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-
carboxamid-1,1-dioxid Fp. 171-173°C
- 25 N-[2-(4-Hydroxy-1-methyl-imidazolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 241-243°C
- 30 N-[4-(1-Imidazolyl)-phenyl]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 255-257°C
- N-[3-(4-Hydroxy-chinolyl)]-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-
benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid Fp. 335-336°C
- 35 N-[3-(Dihydro-1-methyl-4-oxo-benzo[b]pyridyl)]-4-hydroxy-
2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid
Fp. 288-290°C